



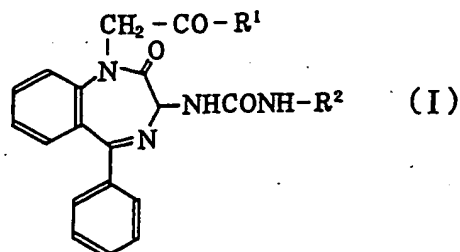
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 243/24, 243/26 A61K 31/55		A1	(11) 国際公開番号 WO 92/11246
		(43) 国際公開日 1992年7月9日 (09. 07. 1992)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/01720 (22) 国際出願日 1991年12月17日 (17. 12. 91) (30) 優先権データ 特願平2/418263 1990年12月25日 (25. 12. 90) JP 特願平3/111216 1991年2月20日 (20. 02. 91) JP 特願平3/282056 1991年10月2日 (02. 10. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 佐藤正人 (SATO, Masato) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-321 Ibaraki, (JP) 近藤 裕 (KONDOH, Yutaka) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮一丁目19番12-404 Ibaraki, (JP) 岡本芳典 (OKAMOTO, Yoshinori) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-207 Ibaraki, (JP) 西田明彦 (NISHIDA, Akito) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市松代四丁目12番12-401 Ibaraki, (JP) 本田一男 (HONDA, Kazuo) [JP/JP] 〒333 埼玉県川口市大字芝5097番地2-315 Saitama, (JP)		斎藤仁之 (SAITO, Masayuki) [JP/JP] 〒174 東京都板橋区蓮根三丁目16番1-109 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), AT, AU, BB, BE (欧州特許), BF (OAPI特許), BG, BJ (OAPI特許), BR, CA, CF (OAPI特許), CG (OAPI特許), CH (欧州特許), OH, CI (OAPI特許), CM (OAPI特許), CS, DE (欧州特許), DE, DK (欧州特許), DK, ES (欧州特許), ES, FI, FR (欧州特許), GA (OAPI特許), GB (欧州特許), GB, GH (OAPI特許), GR (欧州特許), HU, IT (欧州特許), JP, KR, LK, LU (欧州特許), LU, MC (欧州特許), MG, ML (OAPI特許), MR (OAPI特許), MW, NL (欧州特許), NL, NO, PL, RO, SD, SE (欧州特許), SE, J, SN (OAPI特許), SU, ⁺ TD (OAPI特許), TG (OAPI特許), US. 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title : NOVEL BENZODIAZEPINE DERIVATIVE			
(54) 発明の名称 新規ベンゾジアゼピン誘導体			
<div style="text-align: center;"> <p>(I)</p> </div>			
(57) Abstract			
<p>A novel benzodiazepine derivative represented by general formula (I), a pharmaceutically acceptable salt thereof, a pharmaceutical composition thereof, and a process for producing the same. In formula (I), R¹ represents optionally substituted aryl, five-membered monocyclic group, six-membered monocyclic group or aromatic heterocyclic group comprising five-membered and six-membered rings; and R² represents optionally substituted aryl. The compound (I) has a CCK-B receptor antagonism and an action of inhibiting pentagastrin-stimulated gastric secretion and hence is useful in treating and preventing the diseases wherein a CCK-B receptor and a gastrin receptor participate.</p>			

+ SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

(57) 要約

本発明は、一般式(I)で示される新規ベンゾジアゼピン誘導体



(式中の記号は、以下の意味を示す。

R¹ : 置換されていてもよいアリール基もしくは 5 員単環, 6 員単環又は 5 員-6 員連環の芳香族複素環基。

R² : 置換されていてもよいアリール基。)

又は、その製薬学的に許容される塩、その医薬組成物及びその製造法に関するものであって、上記化合物(I)は、CCK-B 受容体拮抗作用及びペンタガストリン刺激胃酸分泌抑制作用を有していることから、CCK-B 受容体及びガストリン受容体が関与する疾患の治療及び予防に有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AT	オーストリア	ES	スペイン	ML	マリ
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	MN	モンゴル
BB	バルバドス	FR	フランス	MR	モリタニア
BE	ベルギー	GA	ガボン	MW	マラウイ
BF	ブルキナ・ファソ	GI	ギニア	NL	オランダ
BG	ブルガリア	GB	イギリス	NO	ノルウェー
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	PL	ポーランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー	RO	ルーマニア
CA	カナダ	IT	イタリア	SD	スーダン
CF	中央アフリカ共和国	JP	日本	SE	スウェーデン
CG	コンゴ	KP	朝鮮民主主義人民共和国	SN	セネガル
CH	スイス	KR	大韓民国	SU ⁺	ソヴィエト連邦
CI	コート・ジボアール	LI	リヒテンシュタイン	TD	チャード
CM	カメルーン	LK	スリランカ	TG	トーゴ
CS	ナチコスロバキア	LU	ルクセンブルグ	US	米国
DE	ドイツ	MC	モナコ		
DK	デンマーク	MG	マダガスカル		

⁺SUの指定はロシア連邦の指定としての効力を有する。しかし、その指定が旧ソヴィエト連邦のロシア連邦以外の他の国で効力を有するかは不明である。

明 細 書

新規ベンゾジアゼピン誘導体

技術分野

本発明は、医薬殊に CCK-B 受容体拮抗作用及び／又はガストリン受容体拮抗作用を有する新規ベンゾジアゼピン誘導体及びその製造法に関する。

背景技術

従来、ベンゾジアゼピン誘導体に関しては、ベンゾジアゼピン受容体に作用する中枢神経作用薬（抗精神薬）を開発することを目的として数多くの合成研究が行われている。

最近になり、一部のベンゾジアゼピン誘導体が CCK-A（コレシストキニン-A）受容体拮抗作用及び CCK-B（コレシストキニン-B）受容体拮抗作用を示すことが報告されている。また、CCK-A 受容体拮抗作用に比べ CCK-B 受容体拮抗作用の強い化合物がベ
ンタガストリン刺激による胃酸分泌を抑制することが報告されている（Eur. J. Pharmacol., 162, 273-280, 1989）。

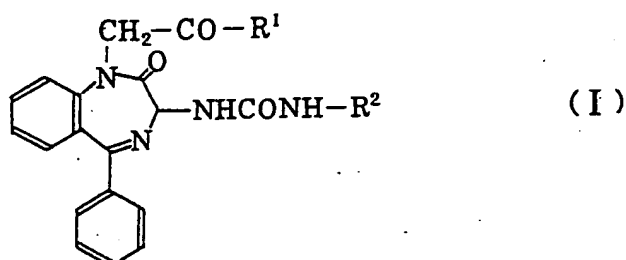
発明の開示

本発明者らは、ベンゾジアゼピン誘導体の合成研究において、ベンゾジアゼピン受容体に対する親和性が低く、ベンゾジアゼピン受容体に基づく顕著な中枢神経系作用を示さず、しかも、強力な CCK-B 受容体拮抗作用及び／又はガストリン受容体拮抗作用を有する新規ベンゾジアゼピン誘導体を見出し、本発明を完成した。

CCK-B 拮抗作用を有するベンゾジアゼピン誘導体としては、米国特許公報 U S 4,820,834 に開示される誘導体が知られているが、本発明化合物は、化学構造においてベンゾジアゼピンの 1 位の置換基において明白に異なり、また薬理作用において、更に強力かつ選

択的なくすなわち、ベンゾジアゼピン受容体及びCCK-A受容体作用は弱い) CCK-B受容体拮抗作用及び/又はガストリン拮抗作用を示す点に特徴を有する新規化合物である。

本発明は、一般式(I)で示される新規ベンゾジアゼピン誘導体
5 に関する。



(式中の記号は、以下の意味を示す。

R¹ : 置換されていてもよいアリール基もしくは5員単環, 6
員単環又は5員-6員連環の芳香族複素環基。

15 R² : 置換されていてもよいアリール基。)

本発明の化合物をさらに説明すると次の通りである。

上記一般式(I)における「アリール基」としては、たとえば
フェニル基、インデニル基及びナフチル基などである。これらのア
リール基は、置換基を有していてもよい。

20 置換基として例えば、低級アルキル基、低級アルコキシ基および
ハロゲン原子などを挙げることができる。

ここに、低級アルキル基とは、炭素数1~6個からなる直鎖状ま
たは分枝状の炭化水素鎖であり、代表的なものとしては、メチル基、
エチル基、プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、イソプロピル基、
25 sec-ブチル基等である。また、低級アルコキシ基とは、上記低級
アルキル基を有するアルコキシ基であって、たとえばメトキシ基、
エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基な
どを挙げることができる。

ハロゲン原子としては例えば、フッ素原子、塩素原子又は臭素原

子が挙げられる。

次に、「5員単環、6員単環又は5員-6員連環の芳香族複素環」としてはチオフェン環、フラン環、ピロール環、チアゾール環、オキサゾール環、イミダゾール環、ピリジン環、ベンゾチオフェン環、
5 ベンゾフラン環、インドール環などを挙げることができる。

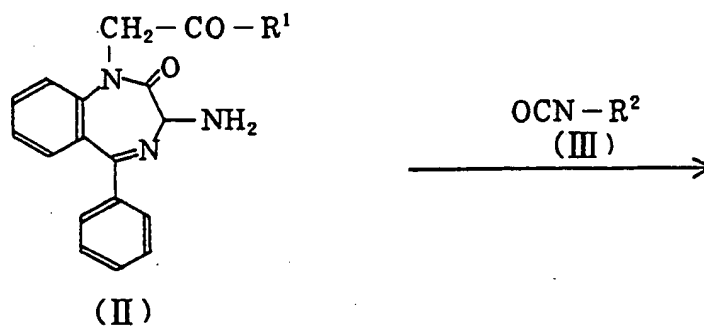
つぎに、本発明の化合物は、不整炭素原子を有しており、異性体が存在する。また、本発明化合物は、酸と塩を形成する。それらの塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、酢酸塩などの無機酸または有機酸との塩が挙げられる。

10

製造法

本発明化合物及びその塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の合成法を適用して製造することができる。以下にその代表的な製造法を例示する。

15



20

25

(式中、R¹ 及び R² は前記の意味を示す。)

本発明の化合物 (I) は、一般式 (II) で示されるアミノ化合物

と、一般式(Ⅲ)で示されるイソシアナート化合物とを反応させることにより得ることができる。イソシアナート化合物は、アミノ化合物に対し、通常当モル量が用いられる。

この反応は、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、n-ヘキサン等の反応に不活性な溶媒中、通常室温で行なわれる。

反応生成物の単離精製は、濃縮、再結晶、抽出等の通常の操作が採用できる。反応生成物は、化学的当量または過剰量の塩形成の為に酸を反応させることにより、種々の塩として単離することができる。

産業上の利用可能性

本発明の化合物は強力かつ選択的なCCK-B受容体拮抗作用及びペントガストリン刺激胃酸分泌抑制作用を有する。以下にそれらの作用を測定方法と共に示す。

CCK-B受容体に対する結合作用：

測定法

SDラット約100匹を無麻酔下で断頭後、速やかに全脳を摘出した。この全脳を10倍量の0.32Mショ糖水溶液でテフロンガラスホモジナイザーを用いてホモジナイズした。ホモジネートを冷却遠心機により、900g、10分間遠心分離し、その上清をさらに11500g、15分間遠心分離した。得られた沈渣を0.08% Triton X-100, 50mM Tris-HCl 緩衝液(pH 7.4)に懸濁した。この懸濁液を30分間放置後、再び11500g、15分間の遠心分離を行い、その沈渣を5mM および50mM Tris-HCl 緩衝液を用いて遠心分離操作により2回ずつ洗浄した。この沈渣を50mM Tris-HCl 緩衝液に懸濁し、-80℃に凍結保存したものを膜標品とした。

膜標品を室温融解後、10mM HEPES 緩衝液(130mM NaCl,

5 mM MgCl_2 · 1 mM EGTA, 0.25 mg/ml bacitracin. pH 6.5) で希釈し, $[^{125}\text{I}] \text{BH} \cdot \text{CCK-8}$ 存在下に, 25°C で 120 分間インキュベート後, 吸引ろ過により B/F 分離を行った。非特異的結合は 1 μM の CCK-8 存在下で決定した。受容体に結合した標識リガンドの量は γ -カウンターで計測した。標識リガンドの受容体への最大結合量を 100% とし, 被験薬の結合阻害曲線より K_i (CCK-B) 値を求めた。

本発明化合物の K_i 値は 0.03 ~ 10 nM であった。
以下に具体例を示す。

10

15

20

	CCK-B binding K_i (nM)
US 4,820,834 実施例 281 記載の化合物	29.0
実施例 2 の化合物	0.15
実施例 7 の化合物	0.22
実施例 13 の化合物	0.16

25

ペンタガストリン刺激による胃酸分泌抑制作用

測定法：

ウレタン（1.25 g/kg 腹腔内投与）により麻酔したラットの気管にカニューレを挿入後開腹し、胃・十二指腸部を露出した。噴門部結紮後、前胃部にポリエチレン性カニューレを装置した。さらに、十二指腸に小切開を施し、切開部より胃内方向にポリエチレン製カニューレを挿入した。カニューレを固定するために幽門部を結紮した。

生理食塩水（pH 7.0 に調整）を 3 ml/min の速度で、前胃部から幽門部方向へ灌流した。灌流液を pH-スタット（東亜電波工業製、AUT-201）で連続滴定することにより胃酸分泌を測定した。連続滴定は、滴定終点を pH 7.0 とし、25 mM 水酸化ナトリウム溶液を滴下することにより行った。結果は 10 分毎の胃酸分析 $\mu\text{Eq}/10\text{分}$ ）として求めた。ペンタガストリン（15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{時間}$ ）を静脈内投与した。ペンタガストリン注入後酸分泌は亢進し、注入後 60 分で最大値に達し安定する。その後、被検薬を静脈内投与し、胃酸分泌を測定した。ペンタガストリン注入後の最大値を 100% とし、被検薬投与後の胃酸分泌量から、50% 抑制するのに必要な用量を ED_{50} 値として求めた。本試験においてラットはウイスター系ラット、SD ラットの 2 種の動物を用いたが、ここでは SD ラットの具体例を以下に示す。

	胃酸分泌抑制 ED_{50} ($\mu\text{mol}/\text{kg}$)
US 4,820,834 実施例 281 記載の化合物	4.2
実施例 2 の化合物	0.030

ラットのCCK-A受容体に対する結合作用との比較による
CCK-B受容体選択性

測定法；

SDラットの脾臓を20倍量の50 mM Tris-HCl 緩衝液 (pH 7.7)
5 でポリトン型ホモジナイザーを用いてホモジナイズした。ホモジ
ネートを超遠心分離機により、50000 g、10分間の遠心分離を
2回行った。得られた沈渣を40倍量の50 mM Tris-HCl 緩衝液
(0.2% BSA, 5 mM MgCl₂, 0.1 mg/ml bacitracin, 5 mM
DTT, pH 7.7) に懸濁して-80°Cに凍結保存したものを膜標品
10 とした。

膜標品を室温融解後、緩衝液で10倍希釈し、[³H] L-364,
718存在下に、37°C、30分間インキュベート後、吸引ろ過によ
りB/F分離を行った。非特異的結合は1 μMのL-364, 718の
存在下で決定した。受容体に結合した標識リガンドの量は液体シン
15 チレーションカウンターで計測した。標識リガンドの受容体への最
大結合量を100%とし、被験薬の結合阻害曲線よりK_i(CCK-A)
値を求めた。

CCK-A受容体拮抗作用が強い場合は胆汁うっ滞や胆石等の副作用を
生ずる可能性があるため、選択的なCCK-B受容体拮抗剤であることが
20 望ましい。

本発明化合物は上記試験により、K_i(CCK-A)/K_i(CCK-B)の値
が算出できるが、この値が大きいほどCCK-B受容体選択性が高いこと
を意味する。US 4,820,834実施例281記載の化合物と同等ないしは
それ以上の高いCCK-B選択性を示した。

25 例えば、US 4,820,834実施例281記載の化合物のCCK-B受容
体選択性は186倍であるが、実施例2の化合物は1733倍、実施例7の化
合物は864倍という極めて高いCCK-B受容体選択性を示した。

ベンゾジアゼピン受容体に対する結合

9 本発明化合物のベンゾジアゼピン受容体に対する結合作用は極め

て弱い。例えば、US 4,820,834 実施例 281 記載の化合物の IC_{50} 値は $1.2 \mu M$ である (Eur. J. Pharmacol., 162, 273-280, 1989) が、実施例 16 記載の化合物は $10 \mu M$ でも結合作用を全く示さなかった。

- 5 本発明の化合物はまた毒性が低く、医薬としての使用に適している。例えば SD ラットの試験では、経口投与において 100 mg/kg 投与しても重篤な副作用は認められない。

- 10 以上の実験より、本発明の化合物は、CCK-B 受容体拮抗作用及びペンタガストリン刺激胃酸分泌抑制作用を有していることから、CCK-B 受容体及びガストリン受容体が関与する疾患の治療及び予防に有用である。

- 15 かかる疾患の例としては、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison 症候群、ガストリン感受性脾等の消化器系疾患や、食欲調節系の障害、痛み、不安等の中枢神経系の障害等が挙げられる。

本発明化合物又はその塩は錠剤、散剤、細粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口約（舌下投与を含む）または非経口的に投与される。

- 20 製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

- 25 本発明化合物の臨床的投与量は、適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人 1 日あたり経口投与で $1 \sim 1000 \text{ mg}$ であり、これを 1 回あるいは数回に分けて投与する。

発明を実施するための最良の形態

つぎに、本発明の化合物を用いた製剤の調製例を説明する。

調製例（錠剤）

	組	成	20 mg錠	40 mg錠
5	実施例16の化合物		20 mg	40 mg
	乳糖		73.4	80
	コンスターチ		18	20
	ヒドロキシプロピルセルロース		4	5
	カルボキシメチルセルロースカルシウム		4	4.2
	ステアリン酸マグネシウム		0.6	0.8
10	合	計	120 mg	150 mg

20 mg錠の調製法

実施例16の化合物 100 g, 乳糖 367 g, コンスターチ 90 gを流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）を使用して均一に混合した。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液 200 gを噴霧して造粒した。乾燥後, 20メッシュの篩を通し, 15 これにカルボキシメチルセルロースカルシウム 20 g, ステアリン酸マグネシウム 3 gを加え, ロータリー打錠機（畑鉄工所製）で 7 mm × 8.4 Rの臼杵を使用して1錠当り120 mgの錠剤とした。

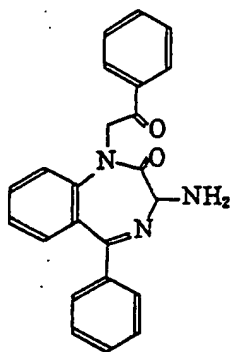
20 40 mg錠の調製法

実施例16の化合物 140 g, 乳糖 280 g, コンスターチ 70 gを流動造粒コーティング装置（大川原製作所製）を使用して均一に混合した。これに10%ヒドロキシプロピルセルロース溶液 175 gを噴霧して造粒した。乾燥後, 20メッシュの篩を通し, 25 これにカルボキシメチルセルロースカルシウム 14.7 g, ステアリン酸マグネシウム 2.8 gを加え, ロータリー打錠機（畑鉄工所製）で7.5 mm × 9 Rの臼杵を使用して1錠当り150 mgの錠剤とした。

(実施例)

次に実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明する。なお、実施例で使用する原料化合物のうち、新規なものについてはその製造方法を参考例として示す。

5 参考例 1. (実施例1の原料)



10

- (a) 1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン 3.54 g, 臭化フェナシル 10.45 g, トリカブリンメチルアンモニウムクロリド 0.15 ml, トルエン 60 ml の混液に、氷冷下、水酸化ナトリウム 9 g 及び水 20 ml の混液を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水 150 ml を加え、トルエン 100 ml で2回抽出し、抽出液を水 100 ml で2回、飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-n-ヘキサン(1:2)の混液で溶出して、1,3-ジヒドロ-1-フェナシル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オンを4.8 g 得た。

20

理化学的性状

25

融点: 131~133 °C

質量分析値 EI (m/z): 354 (M⁺)核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準) δ : 3.95 (1H, d), 4.88 (1H, d),

5.14 (1H, d), 5.41 (1H, d),

7.1 ~ 8.1 (14 H, m)

- (b) 1, 3-ジヒドロ-1-フェナシル-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 4.61 g, カリウム tert-ブトキシド 3.65 g 及びトルエン 65 ml の混液に, 氷-メタノール浴冷却下亜硝酸イソアミル 2.1 ml を加え 2 時間撹拌した。反応液を氷水 130 ml, 酢酸 6.5 ml, 酢酸エチル 130 ml の混液に注ぎ 1 時間撹拌後分液し, 水層を酢酸エチル 130 ml で抽出し有機層を合わせ, 水及び飽和食塩水で洗浄した後, 無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。
- 10 残留物にトルエンを加え共沸した後, トルエン 20 ml を加え氷冷下 1 時間撹拌し, 析出した結晶をろ取して 1, 3-ジヒドロ-3-オキシイミド-1-フェナシル-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを 2.74 g 得た。

15 理化学的性状

融点: 209 ~ 213 °C

質量分析値 EI (m/z) : 383 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDC1₃ + DMSO-d₆, TMS 内部標準)

- 20 δ : 5.25 (1 H, d), 5.51 (1 H, d),
7.0 ~ 8.1 (14 H, m), 10.6 (1 H, br)

- (c) 1, 3-ジヒドロ-3-オキシイミド-1-フェナシル-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 0.84 g, 5%ルテニウム-カーボン粉末 0.21 g, 及びメタノール 20 ml の混液を水素ガス加圧下 (8 kg/cm²), 60 °C で一夜撹拌した。反応液の触媒を除き, 溶媒を減圧下留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム-メタノール (30 : 1) の混液で溶出して, 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-フェナシル-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾ
- 25

ジアゼピン-2-オンを 0.76 g 得た。

理化学的性状

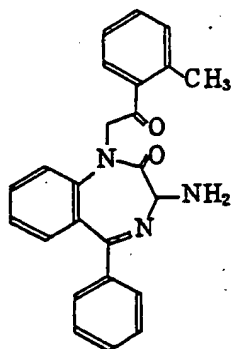
質量分析値 EI (m/z): 369 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

5 δ : 2.46 (2H, br), 4.65 (1H, s),
5.33 (2H, s), 7.0~8.1 (14H, m)

参考例 2. (実施例2の原料)

10



15 (a) 1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジア
ゼピン-2-オン 12.12 g, 2-ブロモ-2'-メチルアセト
フェノン 16.40 g, トリカブリンメチルアンモニウムクロリ
ド 0.27 g, トルエン 180 ml の混液に, 氷冷下, 水酸化ナ
トリウム 29.55 g 及び水 60 ml の混液を加え, 室温で1.5
20 時間攪拌した。有機層を分取し, 水層をトルエン 450 ml で抽
出した。有機層を合わせ, 水150 ml で4回, 飽和食塩水で順次
洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し得られる残
渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, 酢酸エチル-
n-ヘキサン (3:2~1:1) 混液の溶出区分を酢酸エチル-
25 n-ヘキサン混液より再結晶して, 1,3-ジヒドロ-1-(2'-
メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジ
アゼピン-2-オンを14.78 g 得た。

理化学的性状

融点: 119~121°C

質量分析値 EI (m/z) : 368 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.46 (3H, s), 3.93 (1H, d),

4.87 (1H, d), 5.14 (2H, d),

5 7.05 ~ 7.75 (13H, m)

- (b) 1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 14.70g, トルエン 205ml の混液に -20℃ でカリウム tert-ブトキシド 11.19g を加え 20 分間攪拌した。亜硝酸イソアミル 7.01g を 10 分間で滴下し, -20 ~ -15℃ で 1.5 時間攪拌した。反応液を氷水 410g, 酢酸 20ml, 酢酸エチル 410ml の混液に注ぎ 1 時間攪拌後分取し, 水層を酢酸エチル 200ml で抽出した。有機層を合わせ, 水, 飽和食塩水で順次洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し得られる残渣を酢酸エチル-n-ヘキサン混液より粉末化し, 少量の原料を含む 1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを 12.33g 得た。この一部をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, 酢酸エチル-n-ヘキサン (1:1) 混液の溶出区分を酢酸エチル-n-ヘキサン混液より再結晶して純粋な標品を得た。

理化学的性状

融点 : 222 ~ 227℃

元素分析値 (C₂₄H₁₉N₃O₃ として)

25		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値	72.53	4.82	10.57
	実験値	72.37	4.91	10.32

質量分析値 EI (m/z) : 397 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO, TMS 内部標準)

δ : 2.3 3 (3 H, s), 5.3 5 (2 H, s),

7.1 0 ~ 7.9 0 (1 3 H, m), 1 1.0 8 (1 H, s)

(c) 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 3 - オキ

シイミド - 5 - フェニル - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2

5 - オン 2 0.9 8 g, 5 % ルテニウム - カーボン 粉末 4.2 0 g,

及びメタノール 4 2 0 ml の混液を水素ガス加圧下 (8 kg / cm²),

6 0 °C で 2 3 時間攪拌した。反応液の触媒を除き, 溶媒留去し得

られた残渣 1 9.0 7 g にアセトニトリル 2 8 5 ml, (土) -

マンデル酸 7.5 7 g のアセトニトリル 1 0 0 ml 溶液を順次加

10 えた。室温で 1 時間攪拌した後, 析出した結晶をろ取, アセトニ

トリル 6 5 ml で洗浄し, 3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 -

(2' - メチルフェナシル) - 5 - フェニル - 2 H - 1, 4 - ベン

ゾジアゼピン - 2 - オン・マンデル酸塩を 1 6.3 6 g 得た。

理化学的性状

15 融点 : 1 4 6 ~ 1 5 0 °C

質量分析値 F A B, P o s (m / z) : 3 8 4 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (D M S O, T M S 内部標準)

δ : 2.3 3 (3 H, s), 4.6 4 (1 H, s),

4.8 6 (1 H, s), 5.3 5 (2 H, s),

20 6.2 2 (4 H, b r), 7.2 3 ~ 7.8 5 (1 8 H, m)

上記のようにして得たマンデル酸塩を塩化メチレン, 0.2 5 N

水酸化ナトリウム水溶液で処理することにより遊離の 3 - アミノ

- 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェナシル) - 5 - フェ

ニル - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オンが得られた。

25 理化学的性状

質量分析値 F A B, P o s (m / z) : 3 8 4 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (C D C l₃, T M S 内部標準)

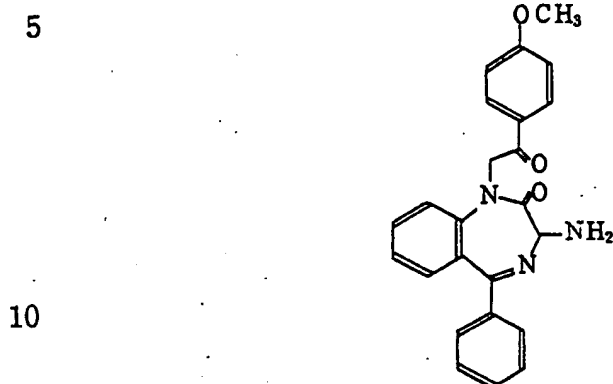
δ : 2.1 0 (2 H, b r, s), 2.4 4 (3 H, s),

4.6 2 (1 H, s), 5.2 0 (2 H, s),

7.10 ~ 7.69 (13H, m)

参考例 1 または 2 と同様にして、つぎの参考例 3 ~ 10 の化合物を得た。

参考例 3. (実施例 3 の原料)



(a) 目的化合物：1, 3-ジヒドロ-1-((4'-メトキシフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

15 (b) 目的化合物：1, 3-ジヒドロ-1-((4'-メトキシフェナシル)-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1, 3-ジヒドロ-1-((4'-メトキシフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

20

(c) 目的化合物：3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-((4'-メトキシフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1, 3-ジヒドロ-1-((4'-メトキシフェナシル)-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

25

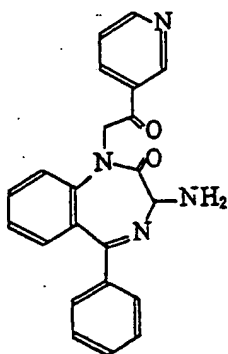
理化学的性状

質量分析値 EI (m/z) : 399 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 3.74 (3H, s), 5.15 (1H, d),
 5.29 (1H, s), 5.40 (1H, d),
 6.81 (2H, d), 7.0~7.7 (9H, m),
 7.84 (2H, m)

5 参考例 4. (実施例4の原料)



(a) 1,3-ジヒドロ-1-ニコチノイルメチル-5-フェニル-
 2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

15 理化学的性状

融点: 179~181°C

元素分析値 (C₂₂H₁₇N₃O₂ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.35	4.82	11.82
20 実験値	74.47	4.78	11.65

(b) 目的化合物: 1,3-ジヒドロ-1-ニコチノイルメチル-3-
 -オキシイミド-5-フェニル-2H-1,4-
 ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物: 1,3-ジヒドロ-1-ニコチノイルメチル-5-
 -フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-
 2-オン

(c) 目的化合物: 3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-ニコチノイ
 ルメチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾ
 ジアゼピン-2-オン

原料化合物：1, 3-ジヒドロ-1-ニコチノイルメチル-3-
-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-
ベンゾジアゼピン-2-オン

理化学的性状

5 質量分析値 EI (m/z) : 370 (M⁺)

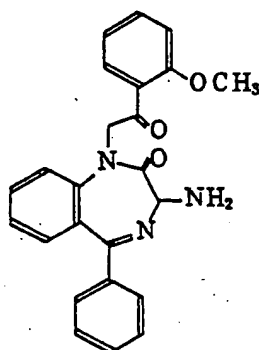
核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.56 (2H, br), 4.67 (1H, s),
5.32 (2H, s), 7.0~7.8 (10H, m),
8.19 (1H, dt), 8.73 (1H, dd),
9.14 (1H, d)

10

参考例 5. (実施例5の原料)

15



20

(a) 目的化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メトキシフェナシ
ル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジア
ゼピン-2-オン

(b) 目的化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メトキシフェナシ
ル)-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-
1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

25

原料化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メトキシフェナル)
-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピ
ン-2-オン

(c) 目的化合物：3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-(2'-メトキシ
フェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベ

ンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メトキシフェナシル)-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

5 理化学的性状

質量分析値 EI (m/z) : 399 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

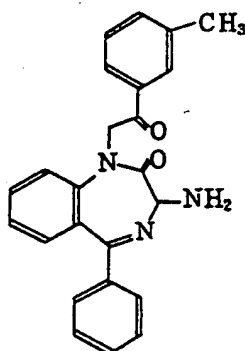
δ : 3.90 (3H, s), 4.63 (1H, s),

5.11 (1H, d), 5.38 (1H, d),

10 6.8 ~ 8.0 (13H, m)

参考例 6. (実施例6の原料)

15



20

(a) 目的化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(3'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

(b) 目的化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(3'-メチルフェナシル)-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

25

原料化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(3'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

(c) 目的化合物：3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-(3'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベン

ゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(3'-メチルフェナシル)
-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1,
4-ベンゾジアゼピン-2-オン

5 理化学的性状

質量分析値 FAB, Pos (m/z) : 384 (M⁺ + 1)

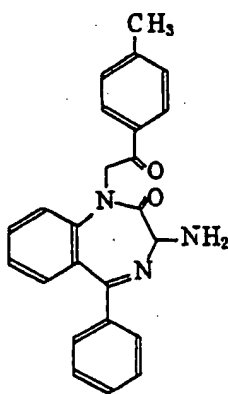
核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.12 (2H, br, s), 2.31 (3H, s),

4.62 (1H, s), 5.30 (2H, s),

10 7.08 ~ 7.78 (13H, m)

参考例 7. (実施例7の原料)



15 (a) 目的化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)
20 -5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

理化学的性状

質量分析値 EI (m/z) : 368 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.33 (3H, s), 3.93 (1H, d),

25 4.88 (1H, d), 5.26 (2H, d),

7.06 ~ 7.85 (13H, m)

(b) 目的化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)
-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1,
4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)
 -5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

理化学的性状

5 融点：221～224℃

元素分析値 (C₂₄H₁₉N₃O₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.53	4.82	10.57
実験値	72.45	4.91	10.39

10 質量分析値 EI (m/z) : 397 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO, TMS 内部標準)

δ : 2.36 (3H, s), 5.52 (2H, d),

7.24～7.94 (13H, m), 11.07 (1H, s)

(c) 目的化合物：3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチ
 15 ルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-
 ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)
 -3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1,
 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

20 理化学的性状

質量分析値 FAB, Pos (m/z) : 384 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.00 (2H, br, s), 2.34 (3H, s),

4.66 (1H, s), 5.34 (2H, s),

25 7.16～7.88 (13H, m)

質量分析値 FAB, Pos (m/z) : 384 (M⁺ + 1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

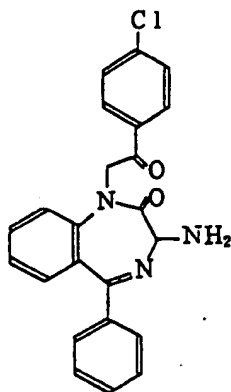
δ : 2.00 (2H, br, s), 2.34 (3H, s),

4.66 (1H, s), 5.34 (2H, s),

7.16 ~ 7.88 (13H, m)

参考例 8. (実施例8の原料)

5



10 (a) 目的化合物：1-(4'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

15 (b) 目的化合物：1-(4'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1-(4'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

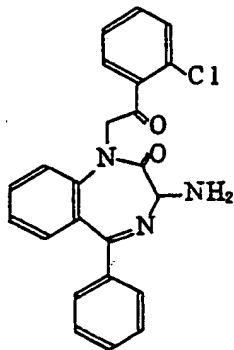
20 (c) 目的化合物：3-アミノ-1-(4'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1-(4'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

25

参考例 9. (実施例9の原料)

5



10

(a) 目的化合物：1-(2'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

(b) 目的化合物：1-(2'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

15

原料化合物：1-(2'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

20

(c) 目的化合物：3-アミノ-1-(2'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1-(2'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン

理化学的性状

25

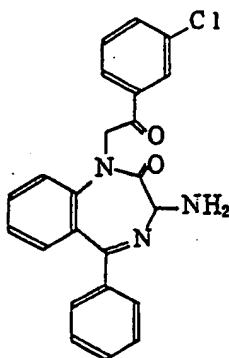
質量分析値 EI (m/z) : 403 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 2.33 (2H, br), 4.62 (1H, s),
5.09 (1H, d), 5.28 (1H, d),
7.1 ~ 7.8 (13H, m)

参考例 10. (実施例 10 の原料)

5



10

(a) 目的化合物：1-(3'-クロロフェナシル)-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

(b) 目的化合物：1-(3'-クロロフェナシル)-1, 3-ジヒドロ-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

15

原料化合物：1-(3'-クロロフェナシル)-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

20

(c) 目的化合物：3-アミノ-1-(3'-クロロフェナシル)-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物：1-(3'-クロロフェナシル)-1, 3-ジヒドロ-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

理化学的性状

25

質量分析値 EI (m/z): 403 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

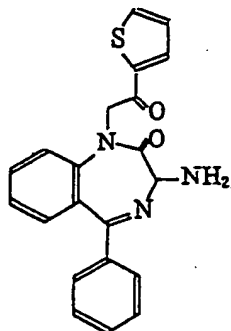
δ : 2.85 (2H, br), 4.70 (1H, s),

5.20 (1H, d), 5.43 (1H, d),

7.0 ~ 8.1 (13H, m)

参考例 11. (実施例 11 の原料)

5



- (a) 1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジア
 10 ゼピン-2-オン 1.18 g, 2-プロモアセチルチオフェン
 3.6 g, トリカブリンメチルアンモニウムクロリド 0.05 ml,
 トルエン 20 mlの混液に, 氷冷下, 10規定水酸化ナトリウム
 水溶液 6 mlを加え, 室温で5時間攪拌した。反応液に水 100
 15 mlを加えトルエンで抽出し, 抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し
 無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム-メタ
 ノール(100:1)の混液で溶出して, 1, 3-ジヒドロ-5-
 フェニル-1-(2-テノイル)メチル-2H-1, 4-ベン
 ゴジアゼピン-2-オンを0.79 g得た。

20 理化学的性状

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 361 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS内部標準)

δ : 3.94 (1H, d), 4.88 (1H, d)

5.11 (1H, d), 5.33 (1H, d),

25 6.9~7.9 (12H, m)

- (b) 1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1-(2-テノイル)メチ
 ル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 0.78 g, カ
 リウム tert-ブトキシド 0.61 g, トルエン 11 mlの混
 液に, 氷-メタノール浴冷却下, 亜硝酸イソアミル 0.44 mlを

- 加え3時間攪拌した。反応液を氷水 20 ml, 酢酸 1 ml, 酢酸エチル 20 mlの混液に注ぎ1時間攪拌後分液し, 水層を酢酸エチル 20 mlで抽出し有機層を合わせ, 水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物に
- 5 トルエンを加え共沸した後, トルエン 5 mlを加え結晶をろ取して, 1, 3-ジヒドロ-3-オキシイミド-5-フェニル-1-(2-テノイル)メチル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを0.43 g得た。

理化学的性状

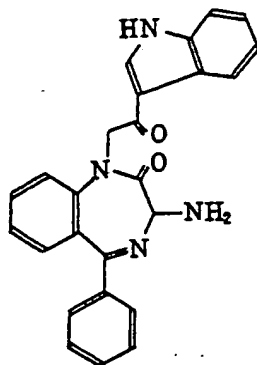
- 10 質量分析値 EI (m/z): 389 (M^+)
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS内部標準)
 δ : 5.27 (1H, d), 5.53 (1H, d),
7.0~8.3 (12H, m), 10.9 (1H, br)
- (c) 1, 3-ジヒドロ-3-オキシイミド-5-フェニル-1-(2-
15 -テノイル)メチル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 0.4 g, 5%ルテニウム-カーボン粉末 0.15 g, メタノール 15 mlの混液を水素ガス加圧下 (8 kg/cm²), 60°Cで一
夜攪拌した。反応液の触媒を除き溶媒を減圧下留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム-
20 メタノール (40:1)の混液で溶出して, 3-アミノ-1, 3-
ジヒドロ-5-フェニル-1-(2-テノイル)メチル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを0.27 g得た。

理化学的性状

- 質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 376 ($M^+ + 1$)
- 25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS内部標準)
 δ : 3.0 (2H, br), 4.68 (1H, s),
5.25 (2H, s), 6.9~7.9 (12H, m)

参考例 12. (実施例 12 の原料)

5



- (a) 1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジア
 10 ゼピン-2-オン 1.18 g, 水素化ナトリウム 0.21 g, N,
 N-ジメチルホルムアミド 25 mlの混液を室温で30分間攪拌
 後, 反応液に1-ベンジルオキシカルボニル-3-プロモアセチ
 ルインドール 2.05 gを徐々に加え, 室温で3時間攪拌した。
 反応液を氷冷し, 水 100 mlを加え酢酸エチル-トルエン(2
 15 : 1)の混液で抽出し, 抽出液を水及び飽和食塩水で洗浄し無水
 硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物をシリカ
 ゲルカラムクロマトグラフィーに付し, 酢酸エチル-n-ヘキサ
 ン(1:2)の混液で溶出して, 1-[(1-ベンジルオキシカル
 ボニル-3-インドリルカルボニル)メチル]-1, 3-ジヒ
 20 ドロ-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オ
 ンを1.4 g得た。

理化学的性状

質量分析値 EI (m/z): 527 (M^+)核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

- 25 δ : 3.95 (1H, d), 4.90 (1H, d),
 5.16 (2H, s), 5.37 (2H, s),
 7.0~7.8 (16H, s), 8.0~8.4 (3H, m)

- (b) 1-[(1-ベンジルオキシカルボニル-3-インドリルカル
 ボニル)メチル]-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,

4-ベンゾジアゼピン-2-オン 1.58 g, カリウム tert-ブトキシド 0.84 g, トルエン 15 ml の混液に, 氷-メタノール浴冷却下, 亜硝酸イソアミル 0.67 ml を加え 3 時間攪拌した。反応液を氷水 30 ml, 酢酸 1.5 ml, 酢酸エチル 30 ml の混液に注ぎ 1 時間攪拌後分液し, 水層を酢酸エチル 30 ml で抽出し有機層を合わせ, 水及び飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留物にトルエンを加え共沸した後, トルエン 2.0 ml を加え析出した結晶をろ取して, 1, 3-ジヒドロ-1-(3-インドリルカルボニル)メチル-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを 1.21 g 得た。

理化学的性状

質量分析値 EI (m/z) : 422 (M⁺)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 5.27 (1H, d), 5.51 (1H, d),
7.0~8.3 (13H, m), 8.48 (1H, d),
11.03 (1H, s), 12.09 (1H, s)

(c) 1, 3-ジヒドロ-1-(3-インドリルカルボニル)メチル-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 1.18 g, 5%ルテニウム-カーボン粉末 0.3 g, メタノール 23 ml の混液を水素ガス加圧下 (8kg/cm²), 60℃で一夜攪拌した。反応液の触媒を除き溶媒を減圧留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, クロロホルム-メタノール (20:1) の混液で溶出して, 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(3-インドリルカルボニル)メチル-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オンを 0.38 g 得た。

理化学的性状

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 409 (M⁺ + 1)

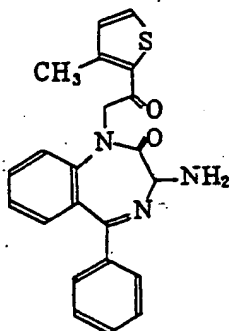
核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

5 δ : 3.23 (2H, br), 4.48 (1H, s),
5.17 (1H, d), 5.46 (1H, d),
7.0 ~ 7.8 (12H, m), 8.0 ~ 8.3 (1H, m),
8.43 (1H, s), 12.0 (1H, br)

参考例 1 又は 2 と同様に処理して、参考例 13 の化合物を得た。

参考例 13. (実施例 13 の原料)

10



15 (a) 目的化合物 : 1, 3-ジヒドロ-1-((3-メチル-2-フェニ
イル)メチル-5-フェニル-2H-1, 4-ベ
ンゾジアゼピン-2-オン

理化学的性状

質量分析値 EI (m/z) : 374 (M⁺)

20 核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.59 (3H, s), 3.95 (1H, d),
4.80 (1H, d), 4.88 (1H, d),
5.32 (1H, d), 6.97 (1H, d),
7.0 ~ 7.8 (10H, m)

25 (b) 目的化合物 : 1, 3-ジヒドロ-1-((3-メチル-2-フェ
ニル)メチル-3-オキシイミド-5-フェニル
-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物 : 1, 3-ジヒドロ-1-((3-メチル-2-フェ
ニル)メチル-5-フェニル-2H-1, 4-ベ

ンゾジアゼピン-2-オン

理化学的性状

質量分析値 EI (m/z): 403 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)

5 δ : 2.49 (3H, s), 5.24 (2H, s),
7.0~8.0 (11H, m), 11.03 (1H, s)
6.97 (1H, d), 7.0~7.8 (10H, m)

(c) 目的化合物: 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物: 1, 3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

理化学的性状

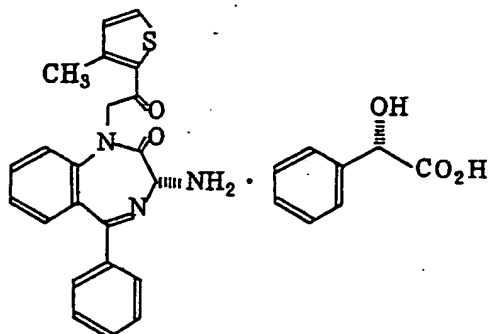
15 質量分析値 EI (m/z): 389 (M^+)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

20 δ : 2.44 (2H, s), 2.57 (3H, s),
4.64 (1H, s), 4.89 (1H, d),
5.31 (1H, d), 6.96 (1H, d),
7.1~7.8 (10H, m)

参考例 14. (実施例14の原料)

5



3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-((3-メチル-2-テノイル)メチル-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 4.28 g, (S)-マンデル酸 1.59 g, 3, 5-ジクロロサリチルアルデヒド 63 mg, アセトニトリル 110 ml の混液を室温で3日間攪拌した。析出した結晶をろ取し, アセトニトリル 100 ml で洗浄し, (R)-3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-((3-メチル-2-テノイル)メチル-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸塩を白色結晶として 5.13 g 得た。

理化学的性状

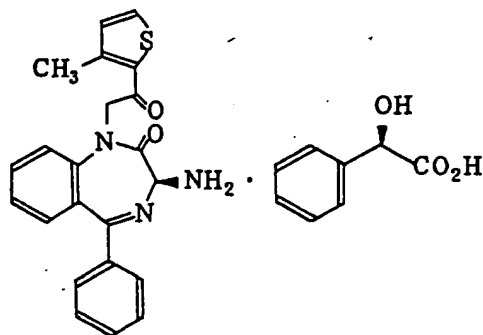
- i) $[\alpha]_D^{20} = +17.0^\circ$ (c = 1.0, MeOH)
 ii) 融点 179 ~ 182 °C
 20 iii) 元素分析値 (C₃₀H₂₇N₃O₅S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	66.53	5.02	7.76	5.92
実験値	66.48	5.08	7.71	5.90

25 参考例 15. (実施例15の原料)

参考例14と同様にして, つぎの化合物を得た。

5



(S)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(R)-マンデル酸塩

- 10 原料化合物：3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン及び(R)-マンデル酸

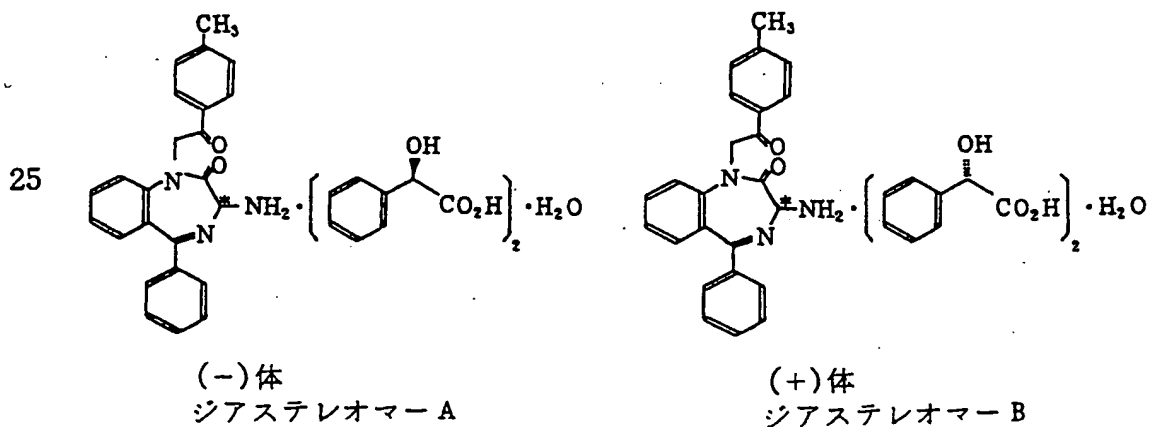
理化学的性状

- i) $[\alpha]_D^{20} = -171^\circ$ (c = 1.0, MeOH)
 15 ii) 融点 178~181℃
 iii) 元素分析値 (C₃₀H₂₇N₃O₅S として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	66.53	5.02	7.76	5.92
実験値	66.42	5.03	7.69	5.94

20

参考例 16. (実施例18及び19の原料)



(a) 3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-
 -5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン
 200 mg, N, N-ジメチルホルムアミド 1.5 ml 及び N-(*t*-
 ブトキシカルボニル)-D-フェニルアラニン 116 mg の混液に,
 5 氷冷下ジフェニルホスホリルアジド 172 mg 及びトリエチルアミ
 ン 63 mg を加え, 氷冷下で 1 時間, 室温で一晩攪拌した。反応液
 に 10% クエン酸水溶液 20 ml を加え, 酢酸エチル-トルエン (2
 : 1) 50 ml で抽出し, 抽出液を飽和重曹水, 水, 飽和食塩水で
 洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残留
 10 物を *n*-ヘキサンにて結晶化し結晶をろ取し, *n*-ヘキサンで洗
 浄し, 1, 1-ジメチルエチル[(*S*)-2-[[2, 3-ジヒ
 ドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,
 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]アミノ]-2-オキソ-1-(
 (フェニルメチル)エチル]カルバメートを 324 mg 得た。

15 理化学的性状

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 631 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 1.40 (9H, s), 2.33 (3H, s),

3.00 ~ 3.30 (3H, m),

20 5.20 ~ 5.40 (2H, m),

5.59 ~ 5.62 (1H, m),

7.10 ~ 7.83 (20H, m)

(b) 1, 1-ジメチルエチル[(*s*)-2-[[2, 3-ジヒドロ-1-(4'-
 -メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-
 3-イル]アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル]カルバ
 25 メート 300 mg に氷冷下 4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 1.2 ml を加え氷
 冷下 1 時間攪拌した。反応液を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液にて pH 9
 とし酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出し, 抽出液を水, 飽和食塩水で洗
 浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧下留去した。残留物

- をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出し、2(S)-アミノ-N-[2,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]ベンゼンプロパンアミドのジアステレオマー
- 5 A(以下、化合物(b)-Aと呼ぶ)89mg(Rf値0.58)及びジアステレオマーB(以下、化合物(b)-Bと呼ぶ)を53mg(Rf値0.45)を得た。

理化学的性状

化合物(b)-A

- 10 質量分析値 FAB, Pos.(m/z): 531 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS内部標準)

- δ : 2.32 (3H, s),
 2.82 (1H, dd),
 3.38 (1H, dd),
 15 3.71 (1H, dd),
 5.28, 5.35 (each 1H, each d),
 5.70 (1H, d),
 7.10 ~ 7.90 (20H, m),
 8.90 (1H, d)

- 20 Rf値0.58, 展開溶媒 酢酸エチル

化合物(b)-B

質量分析値 FAB, Pos.(m/z): 531 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル(CDCl₃, TMS内部標準)

- δ : 2.32 (3H, s),
 25 3.70 (1H, dd),
 3.37 (1H, dd),
 3.75 (1H, dd),
 5.26, 5.38 (each 1H, each d),
 5.68 (1H, d),

7.10 ~ 7.90 (20 H, m),

8.98 (1 H, d)

Rf 値 0.45, 展開溶媒 酢酸エチル

(c) 上記(b)工程で得られた化合物(b)-A 89 mg及びジクロ
ロメタン0.5 mlの混液に、フェニルイソチオシアネート25 mg及び
5 ジクロロメタン0.5 mlの混液を滴下し室温で15時間攪拌した。
反応液の溶媒を留去し、残留物をn-ヘキサンを加え析出した結
晶をろ取して、1-[[1-[2,3-ジヒドロ-1-(4'-メ
チルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼ
ピン-3-イル]アミノ-1-オキソ-3-フェニル]プロプ
10 2(S)-イル]-3-フェニルチオウレア(化合物(c)-A
と呼ぶ)を91 mg得た。

一方、上記(b)工程で得られた化合物(b)-B 53 mgを用
いて上記と同様にして、1-[[1-[2,3-ジヒドロ-1-
(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾ
15 ジアゼピン-3-イル]アミノ-1-オキソ-3-フェニル]プ
ロプ-2(S)-イル]-3-フェニルチオウレア(化合物(c)
-B) 60 mgを得た。

理化学的性状

化合物(c)-A

20 質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 666 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.33 (3 H, s), 3.34 ~ 3.45 (2 H, m),

5.23, 5.34 (each 1 H, each d),

5.41 (1 H, m), 5.603 (1 H, d),

25 6.80 ~ 8.00 (26 H, m)

化合物(c)-B

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 666 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.33 (3H, s), 3.35 ~ 3.42 (2H, m),

5.20, 5.37 (each 1H, each d),

5.37 (1H, m), 5.60 (1H, d),

5 6.80 ~ 7.95 (26H, m)

(d) 上記化合物 (c) - A 83 mg にトリフルオロ酢酸 0.15 ml を加え室温で3時間攪拌した。反応液の溶媒を留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジクロロメタン：メタノール = 20 : 1 で溶出した。溶出物をジクロロメタンに溶解した後、1規定水酸化ナトリウム水溶液及び水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、(+)-3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (化合物 (d) - A と呼ぶ) 29 mg を得た。

15 一方、上記 (c) 工程で得られた化合物 (c) - B 60 mg を用いて上記と同様にして、(-)-3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン (化合物 (d) - B と呼ぶ) 19 mg を得た。

20 理化学的性状

化合物 (d) - A

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 384 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.33 (3H, s), 4.63 (1H, s),

25 5.31 (2H, s), 7.14 ~ 7.84 (13H, m),

化合物 (d) - B

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 384 (M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル (CDCl₃, TMS 内部標準)

δ : 2.33 (3H, s), 4.63 (1H, s),

5.31 (2H, s), 7.14~7.84 (13H, m),
 (e) 上記化合物(d)-A 15mg, R(-)-マンデル酸 10mg 及び含水ベンゼン 1.5ml の懸濁液を加熱して溶解した後放冷した。
 析出した結晶をろ取し (+)-3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-
 5 1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2 [R(-)-マンデル酸塩]
 ・1水和物 (ジアステレオマーA, 実施例18の原料) 15mg 得た。

一方, 上記化合物(d)-B 9mg 及び S(+)-マンデル酸 8
 10 mg を用いて上記と同様に処理して, (-)-3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2 [S(+)-マンデル酸塩]・1水和物 (ジアステレオマーB, 実施例19の原料) を 8mg 得た。

15 理化学的性状

ジアステレオマー A

比旋光度 $[\alpha]_D = +47.96$ (c = 1.03, MeOH)

元素分析値 ($C_{24}H_{21}N_3O_2 \cdot 2C_8H_8O_3 \cdot H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
20 理論値	68.07	5.57	5.95
実験値	68.23	5.33	5.96

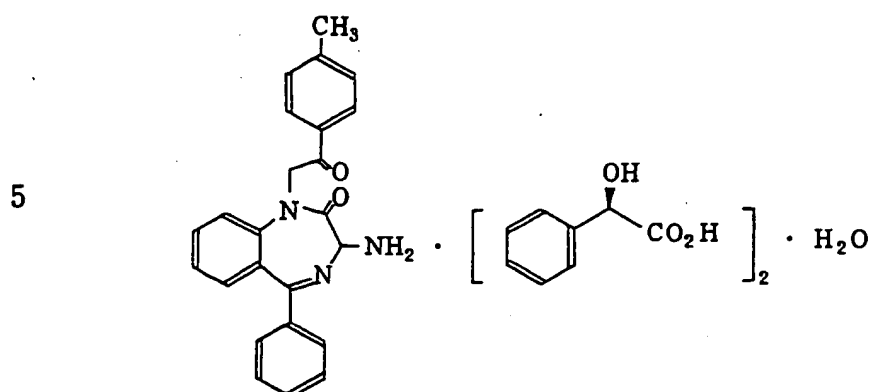
ジアステレオマー B

比旋光度 $[\alpha]_D = -50.68$ (C = 1.10, MeOH)

核磁気共鳴スペクトル (DMSO, TMS 内部標準)

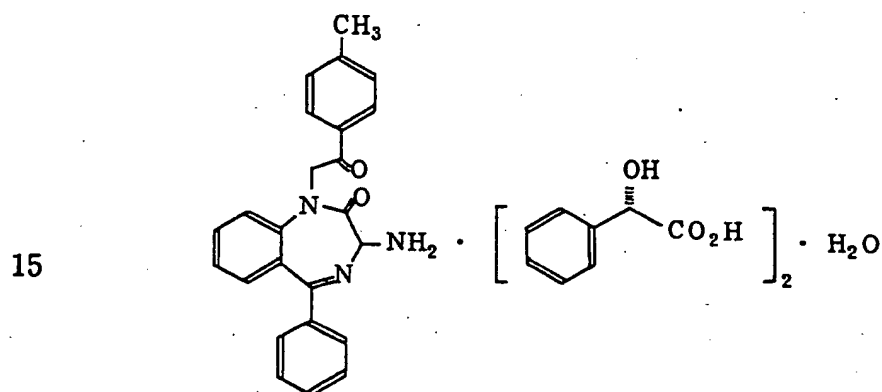
25 δ : 2.34 (3H, s), 4.89 (1H, s),
 5.08 (2H, s), 5.25~5.40 (2H, m),
 7.10~7.85 (18H, m)

参考例 17. (実施例18及び19の原料)



ジアステレオマー A

10



ジアステレオマー B

3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)
 20 -5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 2.16
 g, R(-)-マンデル酸 1.71 g, 3, 5-ジクロロサリチルア
 ルデヒド 3.2 ㍉及び含水ベンゼン 20 ml の懸濁液を加熱し, 溶解し
 た後室温に放冷した。

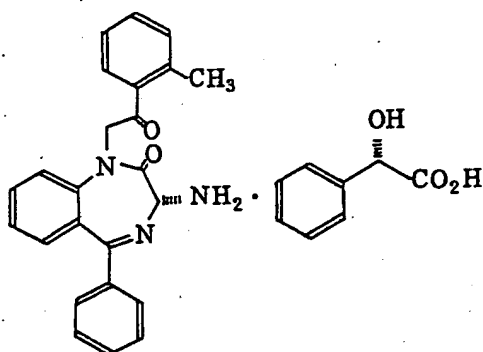
前記参考例 16 (C) で得られたジアステレオマー A を少量加え
 25 た後, 室温で 3 日間攪拌した。析出した結晶をろ取し, (+)-3
 -アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5
 -フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2 [R
 (-)-マンデル酸塩]・1 水和物を 3.00 g 得た。この化合物の
 比旋光度及び核磁気共鳴スペクトルは参考例 16 のジアステレオマ

—Aと完全に一致した。

上記と同様に処理してジアステレオマーB 200 mg, S(+)-マンデル酸 159 mg及び3, 5-ジクロロサリチルアルデヒド 3 mgを用いて(—)-3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(4-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2[S(+)-マンデル酸塩]・1水和物 226 mg得た。このものの理化学的性状はジアステレオマーBと完全に一致した。

10 参考例 18. (実施例1.6および実施例20～25の原料)

15



20

25

3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 2.75 gのアセトニトリル 55 ml溶液に(S)(+)-マンデル酸 0.98 gを加え室温で攪拌する。30分後, 3, 5-ジクロロサリチルアルデヒド 41 mgを加え, さらに18時間攪拌する。析出した結晶をろ取し, アセトニトリル 15 mlで洗浄し, (R)-3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸塩 2.94 gを得た。

理化学的性状

$[\alpha]_D^{20} = +15.25^\circ (c = 1.00, \text{MeOH})$

融点 157～160℃

元素分析値 ($C_{24}H_{21}N_3O_2 \cdot C_8H_8O_3$ として)

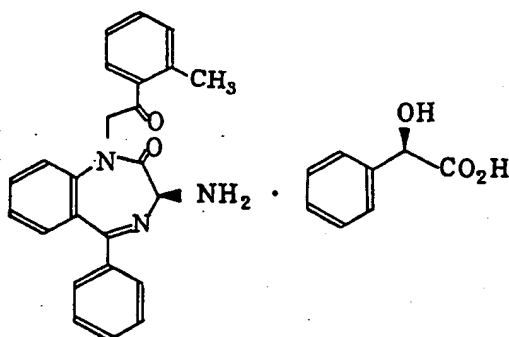
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.76	5.46	7.85
実験値	71.64	5.49	7.79

5

参考例 18 と同様にして参考例 19 の化合物を得た。

参考例 19. (実施例 17 の原料)

10



15 生成化合物名

(S) - 3 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェ
ナシル) - 5 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 2 -
オン ・ (R) - マンデル酸塩

20

原料化合物 : 3 - アミノ - 1 , 3 - ジヒドロ - 1 - (2' - メチルフェ
ナシル) - 5 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼ
ピン - 2 - オン , (R) (-) - マンデル酸 及び 3 ,
5 - ジクロロサリチルアルデヒド

理化学的性状

$[\alpha]_D^{20} = 15.12^\circ$ ($c = 1.00$, MeOH)

25

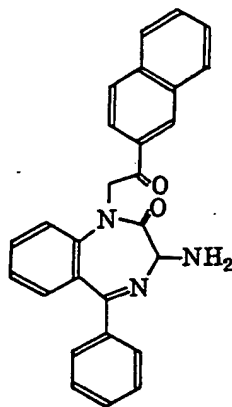
融点 $157 \sim 160^\circ\text{C}$

元素分析値 ($C_{14}H_{21}N_3O_2 \cdot C_8H_8O_3$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.76	5.46	7.85
実験値	71.74	5.56	7.86

参考例 1 又は 2 と同様にして、つぎの参考例 20 の化合物を得た。

参考例 20. (実施例 26 の原料)



目的化合物名

3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-(2'-ナフトイルメチル)
-5-フェニル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン

原料化合物: 1, 3-ジヒドロ-1-(2'-ナフトイルメチル)-
3-オキシイミド-5-フェニル-2H-1, 4-ベン
ゾジアゼピン-2-オン

理化学的性状

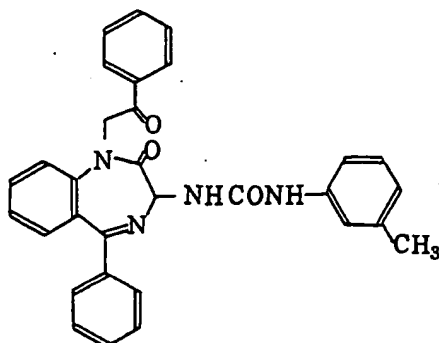
質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 420 ($M^+ + 1$)

核磁気共鳴スペクトル ($CDCl_3$, TMS 内部標準)

δ : 2.78 (2H, br), 4.71 (1H, s),
5.37 (1H, d), 5.59 (1H, d),
7.0~8.1 (15H, m), 8.42 (1H, s)

実施例 1.

5



3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-1-フェナシル-5-フェニル
 10 -2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 0.74 g 及びテトラヒドロ
 フラン 5 ml の混液に, 3-トリルイソシアネート 0.27 g 及びテト
 ラヒドロフラン 3 ml の混液を加え室温で4時間攪拌した。反応液の
 溶媒を留去し, 残留物をトルエン-n-ヘキサンより再結晶して1
 15 -[2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-1-フェナシル-5-フェニ
 ル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリ
 ル)ウレア 0.78 g 得た。

理化学的性状

融点 212 ~ 214 °C

元素分析値 (C₃₁H₂₆N₄O₃ として)

20

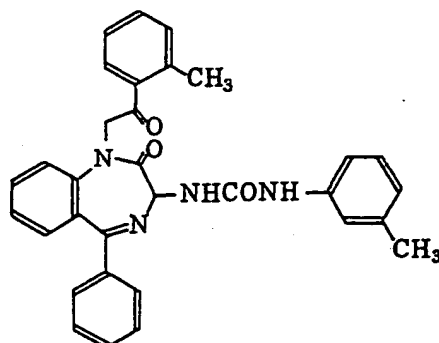
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.09	5.21	11.15
実験値	74.21	5.26	11.08

質量分析値 FAB, Pos. (m/s) : 503 (M⁺+1)

25

実施例 2.

5



3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)
 10 -5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン 5.75
 g, テトラヒドロフラン 60 ml の混液に, 3-トリルイソシアネート
 2.24 g, テトラヒドロフラン 5 ml の混液を加え室温で 1.5 時間攪
 拌した。反応液の溶媒を留去し得られる残渣を塩化メチレン-エー
 15 テルより再結晶して, 1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチル
 フェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾ
 ジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレアを 7.01 g 得
 た。

理化学的性状

融点 141~143℃

20 元素分析値 (C₃₂H₂₈N₄O₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.40	5.46	10.85
実験値	74.43	5.49	10.83

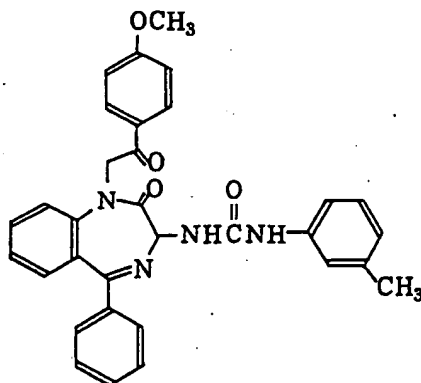
質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 517 (M⁺+1)

25

実施例 1 又は 2 と同様にして、以下の実施例の化合物を製造した。

実施例 3.

5



10 生成化合物名

1 - [2, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メトキシフェナシル) - 2 - オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 3 - イル] - 3 - (3 - トリル) ウレア

原料化合物：3 - アミノ - 1, 3 - ジヒドロ - 1 - (4' - メトキシフェナシル) - 5 - フェニル - 2 H - 1, 4 - ベンゾジアゼピン - 2 - オン及び 3 - トリルイソシアネート

15

理化学的性状

融点 175 ~ 178 °C

元素分析値 (C₃₂H₂₈N₄O₄として)

20

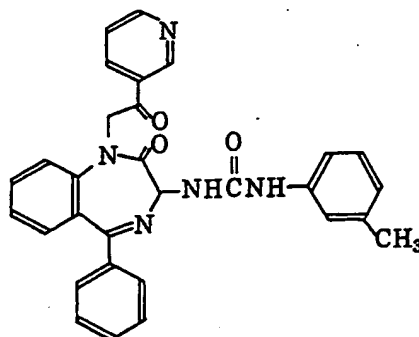
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.17	5.30	10.52
実験値	72.20	5.60	10.23

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 533 (M⁺ + 1)

25

実施例 4.

5



生成化合物名

10 1-[2,3-ジヒドロ-1-ニコチノイルメチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア

原料化合物：3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-ニコチノイルメチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-トリルイソシアネート

15 理化学的性状

融点 239～241℃

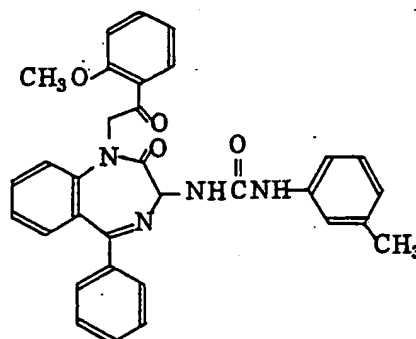
元素分析値 (C₃₀H₂₅N₅O₃として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	71.56	5.00	13.91
20 実験値	71.57	5.20	13.80

質量分析値 EI (m/z) : 503 (M⁺)

実施例 5.

25



生成化合物名

1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メトキシフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア

- 5 原料化合物：3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メトキシフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-オン及び3-トリルイソシアネート

理化学的性状

融点 160~163℃

- 10 元素分析値 ($C_{32}H_{28}N_4O_4 \cdot 0.5H_2O$ として)

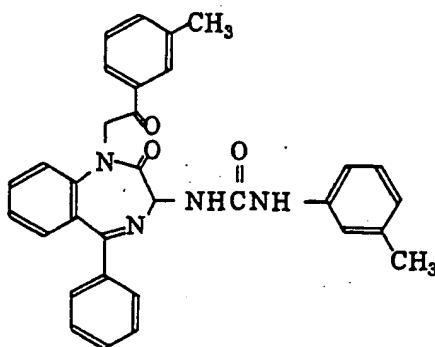
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	70.95	5.41	10.35
実験値	70.74	5.28	10.23

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 533 ($M^+ + 1$)

15

実施例 6.

20



生成化合物名

- 25 1-[2,3-ジヒドロ-1-(3'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア

原料化合物：3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(3'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジア

ゼピン-2-オン及び3-トリルイソシアネート

理化学的性状

融点 225 ~ 227 °C

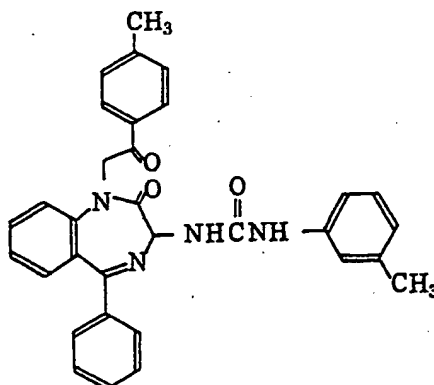
元素分析値 (C₃₂H₂₈N₄O₃ として)

5		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値	74.40	5.46	10.85
	実験値	74.38	5.43	10.72

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 517 (M⁺+1)

10 実施例 7.

15



生成化合物名

1-[2,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-2-
 オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イ
 20 ル]-3-(3-トリル)ウレア

原料化合物: 3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェ
 ナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジア
 ゼピン-2-オン及び3-トリルイソシアネート

理化学的性状

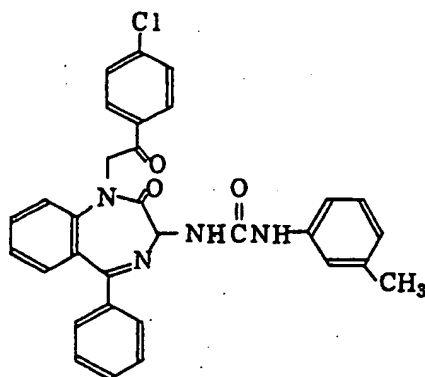
25 融点 193 ~ 196 °C

元素分析値 (C₃₂H₂₈N₄O₃ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値	74.40	5.46	10.85
	実験値	74.56	5.50	10.77

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 517 ($M^+ + 1$)

実施例 8.



生成化合物名

1-[1-(4'-クロロフェナシル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア

原料化合物：3-アミノ-1-(4'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-トリルイソシアネート

理化学的性状

融点 214 ~ 216 °C

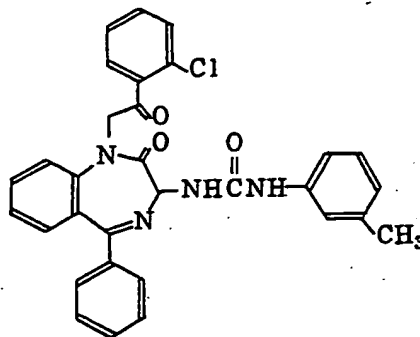
元素分析値 ($C_{31}H_{25}N_4O_3Cl$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.34	4.69	10.43	6.60
実験値	69.14	4.69	10.38	6.76

質量分析値 EI (m/z) : 536 ($M^+ - 1$)

実施例 9.

5



生成化合物名

10 1-[1-(2'-クロロフェナシル)-2,3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア

原料化合物：3-アミノ-1-(2'-クロロフェナシル)-1,3-ジヒドロ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-トリルイソシアネート

15 理化学的性状

融点 191~193℃

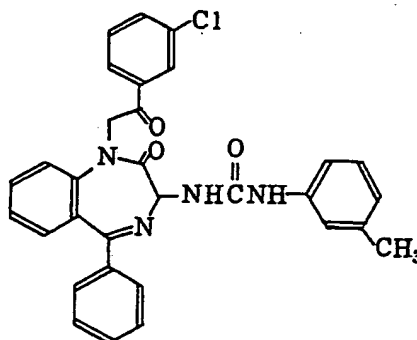
元素分析値 ($C_{31}H_{25}N_4O_3Cl \cdot 0.3H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.63	4.77	10.33	6.54
20 実験値	68.87	4.76	10.13	6.48

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 537 (M^+)

実施例 10.

25



生成化合物名

1 - [1 - (3' - クロロフェナシル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 2 -
オキソ - 5 - フェニル - 1 H - 1 , 4 - ベンゾジアゼピン - 3 -
イル] - 3 - (3 - トリル) ウレア

- 5 原料化合物 : 3 - アミノ - 1 - (3' - クロロフェナシル) - 1 , 3
- ジヒドロ - 5 - フェニル - 2 H - 1 , 4 - ベンゾジア
ゼピン - 2 - オン及び 3 - トリルイソシアネート

理化学的性状

融点 13.9 ~ 14.2 °C (PhCH₃ - C₂H₅OH)

- 10 元素分析値 (C₃₁H₂₅N₄O₃Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.34	4.69	10.43	6.60
実験値	69.24	4.70	10.39	6.58

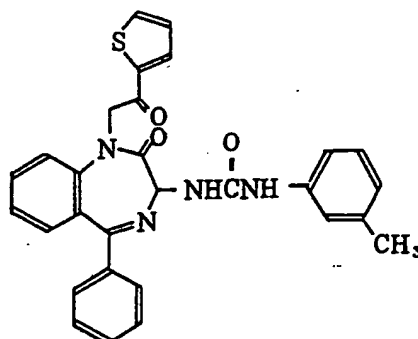
質量分析値 EI (m/z) : 536 (M⁺ - 1)

15

20

25

実施例 11.



3-アミノ-1, 3-ジヒドロ-5-フェニル-1-(2-テノ
 10 イル)メチル-2H-1, 4-ベンゾジアゼピン-2-オン 0.26
 g, 3-トリルイソシアネート 95 mg, テトラヒドロフラン 5
 mlの混液を室温で2時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し, 残
 留物にトルエン-エーテル(1:1)の混液 5 mlを加え結晶をろ取
 して, 1-[2, 3-ジヒドロ-2-オキソ-5-フェニル-1-
 15 (2-テノイル)メチル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-
 イル]-3-(3-トリル)ウレアを0.2 g得た。

この化合物は, 次の理化学的性状を有する。

i) 融 点: 189~192℃

ii) 元素分析値 ($C_{29}H_{24}N_4O_3$ として)

20

	S (%)
理論値	6.30
実験値	6.25

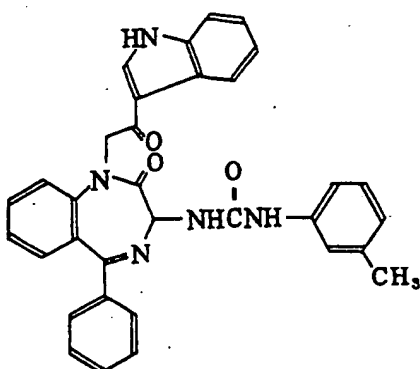
iii) 質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 509 ($M^+ + 1$)

実施例 11 と同様にして, つぎの化合物を合成した。

25

実施例 12.

5



10 1-[2,3-ジヒドロ-1-(3-インドリルカルボニル)メ
チル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピ
ン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア

原料化合物：3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(3-インド
リルカルボニル)メチル-5-フェニル-2H-
1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-トリ
ルイソシアネート

15

この化合物は、次の理化学的性状を有する。

i) 融 点：232～237℃

ii) 元素分析値 ($C_{33}H_{27}N_5O_3 \cdot 0.1 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	72.91	5.38	12.88
実験値	72.76	5.17	12.71

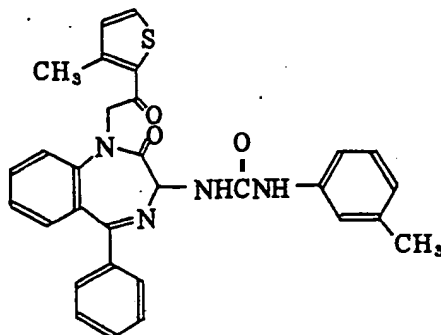
20

iii) 質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 542 ($M^+ + 1$)

実施例 13.

実施例 11 と同様にして、次の化合物を得た。

25



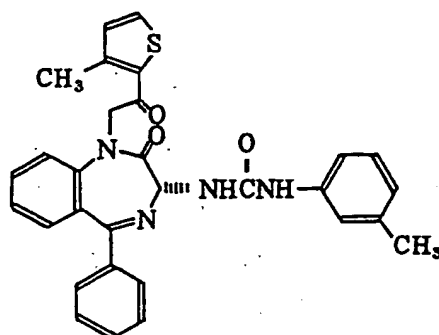
I-[2,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア

原料化合物：3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン及び3-トリルイソシアネート

理化学的性状

- i) 融点：150～153℃
- ii) 質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 523 ($M^+ + 1$)
- iii) 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- d_6 , TMS 内部標準)
 - δ : 2.25 (3H, s), 2.53 (3H, s),
 - 5.32 (2H, s), 5.42 (1H, d),
 - 6.78 (1H, d), 7.0～7.8 (14H, m),
 - 7.94 (1H, d), 9.01 (1H, s)

実施例 14.



(R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸塩 5:1 g, 1規定水酸化ナトリウム水溶液 18 ml, 水 50 ml, ジクロロメタン 20 ml の混液を氷冷下 30 分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を減圧留去して遊離アミン 3.7 g を得た。

上で得た遊離アミン，3-トリルイソシアネート 1.26 g，テトラヒドロフラン 27 ml の混液を室温で 5 時間攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去し，残渣にアセトニトリル 50 ml を加え析出した結晶をろ取して，(R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレアを白色結晶として 4.5 g 得た。

理化学的性状

i) $[\alpha]_D^{20} -15.8^\circ$ ($c=1.0$, CH_2Cl_2)

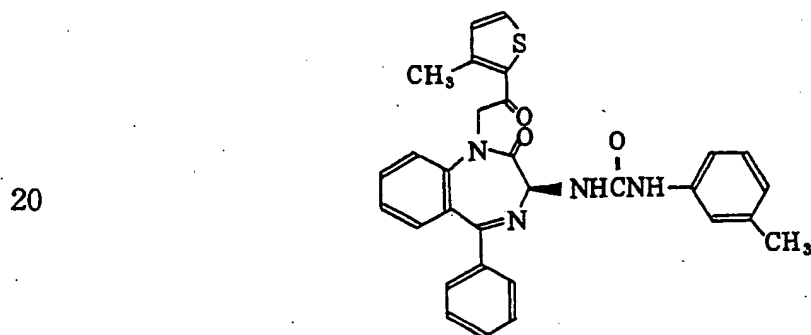
10 ii) 融点: $203 \sim 206^\circ\text{C}$

iii) 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	68.95	5.01	10.72	6.14
実験値	69.11	5.19	10.71	6.04

15 実施例 15.

実施例 14 と同様にして，つぎの化合物を得た。



(S)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア

原料化合物: (S)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(R)-マンデル酸塩及び 3-トリルイソシアネート

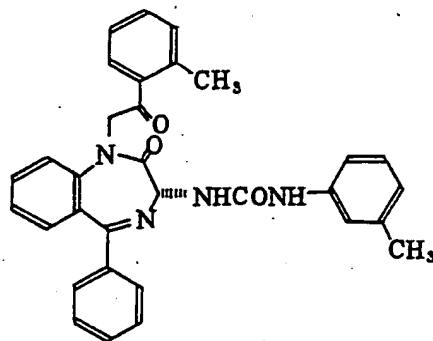
理化学的性状

i) $[\alpha]_D^{20} = -158^\circ$ ($c=1.0$, CH_2Cl_2)ii) 融点: $204 \sim 206^\circ\text{C}$ iii) 元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ として)

5		C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
	理論値	68.95	5.01	10.72	6.14
	実験値	69.01	5.03	10.66	6.07

実施例 16.

10



15

(R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン
 ・(S)-マンデル塩酸 2.87 g をジクロロメタン 60 ml に溶解し、
 0.25 N 水酸化ナトリウム水溶液 40 ml を加え 10 分間攪拌する。

20 有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、得られた遊離アミン及び3-トリルイソシアネート 0.75 g を用い、以下実施例 1 又は 2 と同様にして、(R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア 2.39 g を得た。

25

理化学的性状

 $[\alpha]_D^{20} = +138.1^\circ$ ($c=0.99$, CH_2Cl_2)融点: $197 \sim 199^\circ\text{C}$

元素分析値 ($C_{32}H_{28}N_4O_3$ として)

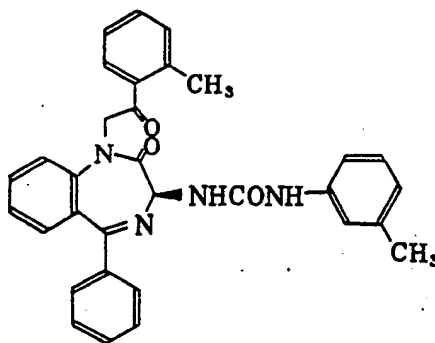
	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.40	5.46	10.85
実験値	74.45	5.53	10.88

5 質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

実施例 16 と同様にして、以下の実施例 17~25 化合物を得た。

実施例 17.

10



15

(S)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア

原料化合物: (S)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(R)-マンデル酸塩及び 3-トリルイソシアネート

20

理化学的性状

$[\alpha]_D^{20} = -136.9^\circ$ ($C=1.01$, CH_2Cl_2)

融点: 194~198°C

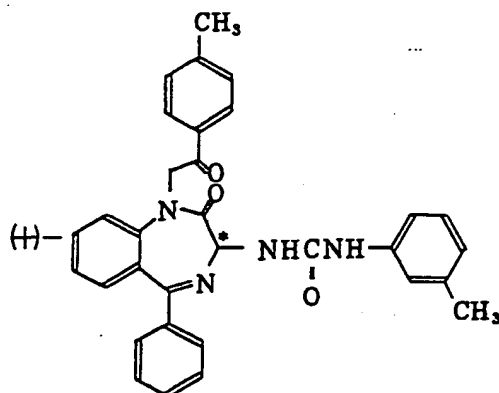
25

元素分析値 ($C_{32}H_{28}N_4O_3$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.40	5.46	10.85
実験値	74.29	5.58	10.72

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

実施例 18.



生成化合物名

(+)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレア

原料化合物：(+)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・2[R(-)-マンデル酸塩]
・1水和物と3-トリリイソシアナート

理化学的性状

$[\alpha]_D = +8.8.3^\circ$ (C=1.00, MeOH)

融点：130～133℃

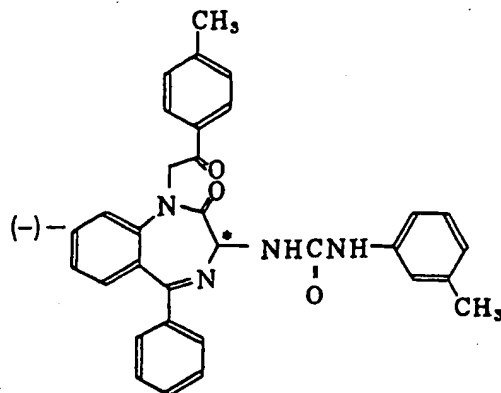
元素分析値 (C₃₂H₂₈N₄O₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.40	5.46	10.85
実験値	74.52	5.61	10.70

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 517 (M⁺+1)

実施例 19.

5



生成化合物名

(-)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-
10 5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-
イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレア

原料化合物：(-)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(4'-メチ
ルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベン
ゾジアゼピン-2-オン・2[S(+)-マンデル酸塩]・
15 1水和物と3-トリルイソシアナート

理化学的性状

$[\alpha]_D = -86.3^\circ$ (C=1.02, MeOH)

融点：143～145℃

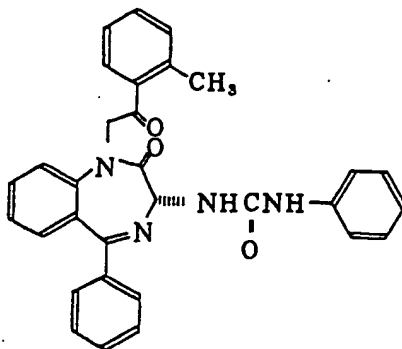
元素分析値 (C₃₂H₂₈N₄O₃ として)

20	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.40	5.46	10.85
実験値	74.11	5.58	10.69

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 517 (M⁺+1)

実施例 20.

25



生成化合物名

(R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-イル]-3-フェニルウレア

原料化合物：(R)-3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・S(+)-マンデル酸塩及びフェニルイソシアネート

理化学的性状

$[\alpha]_D = +128.7^\circ$ (C=1.00, CHCl₃)

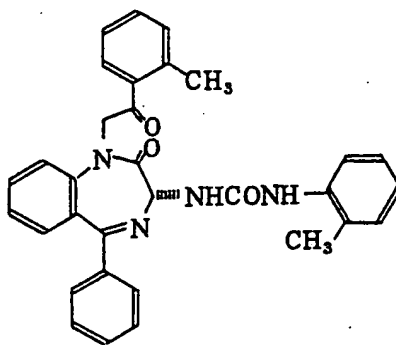
融点：229～231℃

元素分析値 (C₃₁H₂₆N₄O₃ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.09	5.21	11.15
実験値	74.07	5.33	11.00

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 503 (M⁺+1)

実施例 21.



生成化合物名

(R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(2-トリル)ウレア

原料化合物：(R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸塩及び2-トリルイソシアネート

理化学的性状

$[\alpha]_D^{20} = +151.8^\circ$ ($C = 1.03$, CH_2Cl_2)

融点: $178 \sim 181^\circ\text{C}$

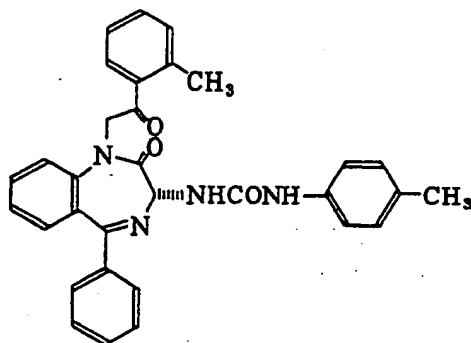
元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ として)

5		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値	74.40	5.46	10.85
	実験値	74.34	5.45	10.84

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

実施例 22.

10



15

生成化合物名

(R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジゼピン-3-イル]-3-(4-トリル)ウレア

原料化合物: (R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸塩及び4-トリルイソシアネート

20

理化学的性状

$[\alpha]_D^{20} = +149.6^\circ$ ($C = 0.39$, DMF)

25

融点: $256 \sim 295^\circ\text{C}$

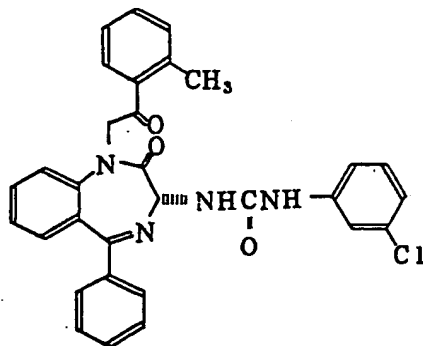
元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	74.40	5.46	10.85
実験値	74.33	5.60	10.68

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 517 ($M^+ + 1$)

実施例 23.

5



生成化合物名

(R)-1-(3-クロロフェニル)-3-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-イル]ウレア

原料化合物: (R)-3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・S(+)-マンデル酸塩及び3-クロロフェニルイソシアネート

15

理化学的性状

$[\alpha]_D = +115.8^\circ$ ($C = 1.00$, $CHCl_3$)

融点: $132 \sim 133^\circ C$

元素分析値 ($C_{31}H_{25}N_4O_3Cl \cdot 0.2H_2O$ として)

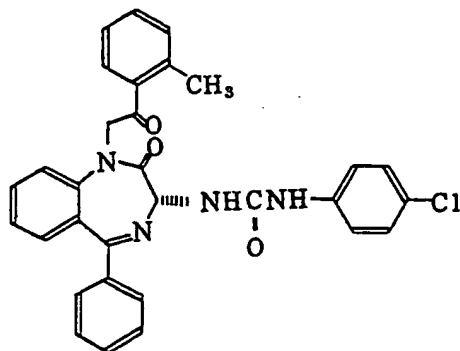
20

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	68.87	4.74	10.36	6.56
実験値	68.73	4.75	10.39	6.74

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 537 ($M^+ + 1$)

実施例 24.

25



生成化合物名

(R)-1-(4-クロロフェニル)-3-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-イル]ウレア

原料化合物：(R)-3-アミノ-2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・S(+)-マンデル酸塩及び4-クロロフェニルイソシアネート

理化学的性状

$[\alpha]_D = +134.9^\circ$ (C=1.00, DMF)

融点：244～246℃

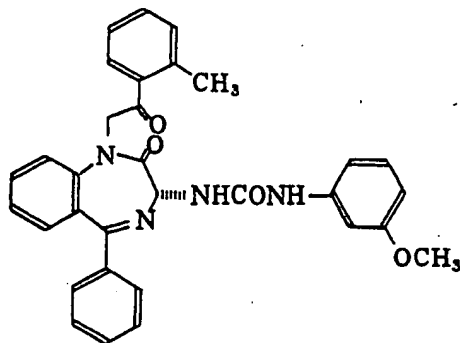
元素分析値 (C₃₁H₂₅N₄O₃Cl として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
理論値	69.34	4.69	10.43	6.60
実験値	69.16	4.75	10.37	6.59

質量分析値 FAB, Pos. (m/z) : 537 (M⁺+1)

実施例 25.

20



生成化合物名

(R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-メトキシフェニル)ウレア

原料化合物：(R)-3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン・(S)-マンデル酸塩及び3-メトキシフェニルイソシアネート

理化学的性状

$[\alpha]_D^{20} = +15.15^\circ$ ($C = 0.31$, CH_2Cl_2)

融 点: $192 \sim 195^\circ\text{C}$

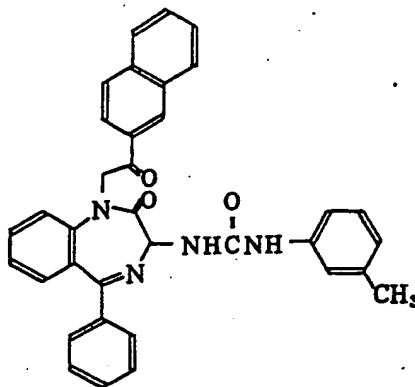
元素分析値 ($\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ として)

5		C (%)	H (%)	N (%)
	理論値	72.17	5.30	10.52
	実験値	72.11	5.32	10.51

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 533 ($M^+ + 1$)

実施例 1 又は 2 と同様にして、つぎの実施例 26 の化合物を得た。

10 実施例 26.



15

生成化合物名

1-[2,3-ジヒドロ-1-(2-ナフトイルメチル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾチアゼピン-3-イル]-3-(3-トルイル)ウレア

20 原料化合物: 3-アミノ-1,3-ジヒドロ-1-(2-ナフトイルメチル)-5-フェニル-2H-1,4-ベンゾチアゼピン-2-オン及び3-トルイルイソシアネート

理化学的性状

融 点: $204 \sim 206^\circ\text{C}$ ($\text{PhCH}_3 - \text{Et}_2\text{O}$)

25 元素分析値 ($\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	76.07	5.11	10.14
実験値	75.96	5.14	10.08

質量分析値 FAB, Pos. (m/z): 553 ($M + 1$)

核磁気共鳴スペクトル (DHSO-d₆, TMS 内部標準)

δ : 2.2 5 (3 H, s), 5.4 2 (1 H, d),
5.6 9 (1 H, d), 5.7 8 (1 H, d),
6.7 6 (1 H, d), 7.0 ~ 7.8 (1 5 H, m),
7.9 ~ 8.2 (4 H, m), 8.8 0 (1 H, s),
9.0 0 (1 H, s)

5

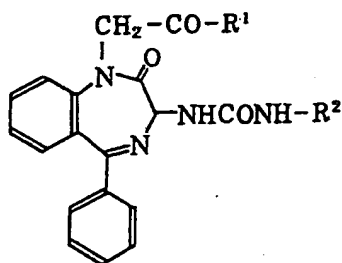
10

15

請求の範囲

1. 一般式

5



(式中の記号は、以下の意味を示す。

10 R^1 : 置換されていてもよいアリール基又は5員単環, 6員単環もしくは5員-6員連環の芳香族複素環基。

R^2 : 置換されていてもよいアリール基。)

で示される新規ベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

15 2. 請求項1における R^1 が低級アルキル基, 低級アルコキシ基, ハロゲン原子で置換されていてもよいアリール基であるベンゾジアゼピン誘導体若しくはその製薬学的に許容される塩。

3. 請求項1における R^1 が低級アルキル基, 低級アルコキシ基, ハロゲン原子で置換されていてもよい5員環複素環であるベンゾジアゼピン誘導体若しくはその製薬学的に許容される塩。

20 4. 1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア 若しくはその製薬学的に許容される塩。

25 5. (R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(2'-メチルフェナシル)-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア 若しくはその製薬学的に許容される塩。

6. 1-[2,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼ

ピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア若しくはその製薬学的に許容される塩。

7. (R)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(3-メチル-2-テノイル)メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾ
5 ジアゼピン-3-イル]-3-(3-トリル)ウレア若しくはその製薬学的に許容される塩。

8. (+)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレア若しくはその製
10 薬学的に許容される塩。

9. (-)-1-[2,3-ジヒドロ-1-(4'-メチルフェナシル)-5-フェニル-1H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-オン-3-イル]-3-(3-メチルフェニル)ウレア若しくはその製薬学的に許容される塩。

- 15 10. 請求項1に記載の新規ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩を含有する医薬組成物。

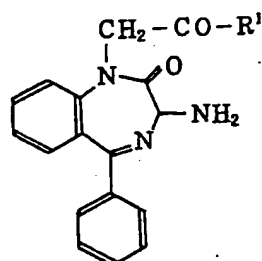
11. CCK-B受容体拮抗作用またはガストリン受容体拮抗作用を有する請求項10の医薬組成物。

12. CCK-A受容体に関連する副作用を誘発することなく、ガストリン
20 によって制御される生理学的機能障害によって誘発される疾患、特に胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、逆流性食道炎、Zollinger-Ellison症候群の治療薬である請求項11の医薬組成物。

13. CCK-A受容体に関連する副作用を誘発することなく、ガストリン
25 B受容体によって制御される生理学的機能障害によって誘発される疾患、特に食欲調節系の障害及び疼痛によって誘発される疾患の治療薬、または抗不安剤等の中枢神経系の障害の治療薬である請求項11の医薬組成物。

14. 一般式

5



で示される 3-アミノベンゾジアゼピン誘導体と

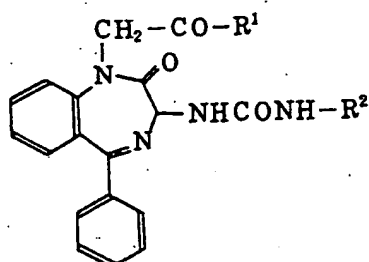
一般式 $OCN-R^2$

10

で示されるイソシアネート化合物とを反応させることを特徴とする

一般式

15



で示される新規ベンゾジアゼピン誘導体又はその塩の製造法。

20

(式中、 R^1 は、置換されていてもよいアリール基又は 5 員単環、6 員単環もしくは 5 員-6 員連環の芳香族複素環基、また、 R^2 は、置換されていてもよいアリール基である。)

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/01720

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl ⁵ C07D243/24, 26, A61K31/55		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D243/24, 26, A61K31/55	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the extent that such Documents are included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category ⁶	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
Y	EP, A1, 284256 (MERCK & CO. INC.), September 28, 1988 (28. 09. 88), Line 42, page 3 to line 40, page 11	1-14
A	JP, A, 61-78773 (Medosan Industrie Biochimiche Riunite S.p.A.), April 22, 1986 (22. 04. 86), Line 5, lower left column, page 1 to line 3, lower left column, page 2 (Family: none)	1-13
A	JP, A, 54-157585 (Yasumitsu Tamura), December 12, 1979 (12. 12. 79), Line 2, upper left column to line 3, lower left column, page 2 (Family: none)	1-13
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"S" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
March 3, 1992 (03. 03. 92)		March 24, 1992 (24. 03. 92)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

I. 発明の属する分野の分類		
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁸ C07D243/24.26. A61K31/55.		
II. 国際調査を行った分野		
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料		
分 類 体 系	分 類 記 号	
IPC	C07D243/24.26. A61K31/55.	
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの		
III. 関連する技術に関する文献		
引用文献の カテゴリー ※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号
Y	EP. A1. 284256 (MERCK & Co. INC). 28. 9月. 1988 (28. 09. 88). 第3頁第42行-第11頁第40行	1-14
A	JP. A. 61-78773 (メドサン インダストリー バイオ キミケリウニテ ソチエタ ペル アツイオニ). 22. 4月. 1986 (22. 04. 86). 第1頁左下欄第5行-第2頁左下欄第3行. (ファミリーなし)	1-13
A	JP. A. 54-157585 (田村 恭光). 12. 12月. 1979 (12. 12. 79). 第2頁左上欄第2行-同左下欄第3行. (ファミリーなし)	1-13
<p>※ 引用文献のカテゴリー</p> <p>「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>「T」 国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>「&」 同一パテントファミリーの文献</p>		
IV. 認 証		
国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日	
03. 03. 92	24.03.92	
国際調査機関	権限のある職員	4 C 7 1 8 0
日本国特許庁 (ISA/JP)	特許庁審査官	主 代 替 員